

## 皮肤脱色剂的研究进展

胡秀丽<sup>1,2</sup>, 邹明强<sup>1\*</sup>, 崔霞<sup>1,2</sup>, 韩博<sup>2</sup> (1. 中国检验检疫科学研究院, 北京 100123; 2. 中国农业大学, 北京 100094)

**摘要:**目的 从脱色剂的脱色机制及应用角度对近年来的脱色剂研究新进展进行综述。方法 以生物及天然来源的化学脱色剂中常用的脱色剂为例介绍了两大类脱色剂的脱色机制和应用。结果 这些脱色剂都能抑制黑色素合成, 均为临床可选药物, 但有待进一步临床试验以评价它们的安全性。结论 为各种脱色剂或增白剂制定安全的使用标准提供依据。

**关键词:** 脱色剂; 酪氨酸酶; 黑色素

中图分类号: R986 文献标识码: A 文章编号: 1007-7693(2008)05-0397-04

### A Review of Skin Depigmenting Agents

HU Xiu-li<sup>1,2</sup>, ZOU Ming-qiang<sup>1\*</sup>, CUI Xia<sup>1,2</sup>, HAN Bo<sup>2</sup> (1. Chinese Academy of Inspection and Quarantine, Beijing 100123, China; 2. China Agricultural University, Beijing 100094, China)

**ABSTRACT: OBJECTIVE** The review reveals the mechanism and clinical application of depigmenting agents which have been published recently. **METHODS** Taking the depigmenting agents usually used which are derived from biological and natural chemical depigmenting agents for example, the mechanism and clinical application of two kinds of depigmenting agents were introduced. **RESULTS** These depigmenting agents can inhibit synthesis of melanin, therefore, can be used clinically, however, further clinical experiment is needed to assess their security. **CONCLUSION** It can be provided to assess their safety and efficacy as the criterion. **KEY WORDS:** depigmenting agent; tyrosinase; melanin

约 10% 的皮肤表皮细胞能产生一种黑色的色素即黑色素。黑色素对保护人皮肤免受紫外线伤害, 清除毒性物质和化学药物非常重要<sup>[1]</sup>。黑色素的密度、数量、大小、黑色素体转移到角质形成细胞后在其周围的分布、色素的种类和黑色素的降解率决定了皮肤的实际颜色<sup>[2]</sup>。然而, 在皮肤特殊部位, 大量黑色素的非正常积聚形成的黑痣、雀斑、老年斑等, 越来越引起人们的重视。近年来外用脱色剂对黑色素合成影响的研究也取得了重要进展。笔者主要对近年来生物和化学脱色剂脱色机制进行了综述。

#### 1 生物脱色剂

##### 1.1 转化生长因子 (TGF- $\beta$ 1)

转化生长因子 (TGF- $\beta$ 1) 是第一个被发现的干扰酪氨酸酶合成且在胞质内可能具有本身蛋白稳定性因子。Kim 等<sup>[3]</sup>发现 TGF- $\beta$ 1 能下调 Mitf。Mitf 属于碱性螺旋-环-螺旋-拉链类转录因子家族, 是黑色素细胞非常重要的转录因子, 可调控黑色素细胞增殖和黑色素生成, 同时也是酪氨酸酶和酪氨酸酶相关蛋白 (TRPs) 的主要调控因子以及许多黑色素体结构蛋白像 pMel7 的调控因子。人 Mitf 突变可导致黑色素缺乏和 Waardenburg's 综合征 2A 型性耳聋。Mitf 在转录水平上受 Wnt 信号途径, cAMP 和 IL-6 调控, 在蛋白水平上受 p38 应激途径和 MAP 激酶途径调控, 影响这些信号途径的任何化合物都有可能通过影响 Mitf 而影响黑色素合成。

TGF- $\beta$ 1 能明显延迟细胞外信号调节激酶 (ERK) 活性。而溶血磷脂酸<sup>[3]</sup>和 C2 神经酰胺也分别能促使 Mitf 降解或者通过最初的 AKT/PKB 和 ERK 途径间接阻止 Mitf 表达。最近 Kim 等<sup>[4]</sup>提出 ERK 信号途径可通过溶血神经鞘氨脂活化调节黑色素合成。

##### 1.2 不饱和脂肪酸

亚油酸、油酸和  $\alpha$ -亚麻酸等不饱和脂肪酸均能抑制黑色素合成。脂肪酸通过作用于黑色素合成途径的不同阶段起到脱黑色素作用<sup>[5]</sup>。不饱和亚麻酸可降低酪氨酸酶活性。动物实验显示, 局部分别敷用亚麻酸、亚油酸和油酸均能显著减轻紫外线 (UV) 引起的色素沉着, 而对黑素细胞无毒性作用, 黑色素体数量和酪氨酸酶 mRNA 水平无任何变化。亚油酸可激活活性酪氨酸酶降解过程, 该过程是由酪氨酸酶泛素化刺激和蛋白酶体的降解引起的<sup>[6]</sup>。Lee 等在韩国患者的一份调查中发现, 联合敷用过亚油酸、洁霉素和倍它霉素戊酸酯的黑色素瘤患者, 亚油酸对皮肤脱色效果具有明显增强作用。

##### 1.3 $\alpha$ 生育酚

$\alpha$  生育酚并不直接抑制酪氨酸酶活性, 而是通过阻止黑色素合成途径中的多巴醌及多巴醌以后的化学氧化反应, 间接抑制酪氨酸酶活性。 $\alpha$  生育酚在许多细胞内表现为抗氧化特性, 它能抑制脂质过氧化反应, 增加谷胱甘肽的合成, 产

基金项目: “十一五” 国家科技支撑计划课题 (No. 2006BAK10B09)

作者简介: 胡秀丽, 女, 硕士在读 \* 通讯作者: 邹明强, 男, 研究员

Tel: (010) 85747380

E-mail: mingqiangz@sina.com

生脱色效应。 $\alpha$ 生育酚通过增加谷胱甘肽的合成来调节黑色素沉着,目前有关机制尚不清楚。生育酚与苯酚的第四碳共扼,使脱色作用明显增强。这些化合物具有双重作用,苯酚基团抑制酪氨酸酶,生育酚基团具有亲脂性和 ROS 清除活性。然而, $\alpha$ 生育酚与阿魏酸共扼却刺激了黑色素沉着效应。

## 2 天然来源的化学脱色剂

### 2.1 氢醌及其衍生物

2.1.1 氢醌 氢醌,又称对苯二酚,是很多植物中的天然活性成分,例如咖啡,茶,啤酒剂葡萄酒中都含有氢醌<sup>[7]</sup>。50 多年前,带橡胶手套的制革工人的手臂出现脱色现象,研究发现这种脱色主要是由橡胶手套里所含氢醌物质所致,从此氢醌作为脱色剂被广泛应用。

氢醌是抑制黑色素合成最有效的试剂之一,主要用于治疗黑色素瘤和其他黑色素沉着失调症。其脱色机制仍不十分清楚,有研究表明氢醌与酪氨酸酶的底物酪氨酸相似,与酪氨酸发生竞争性反应,在酪氨酸酶活性位点与铜相互作用而抑制了酪氨酸酶的活性,还可通过黑色素体功能改变、谷胱甘肽损耗、膜脂质和蛋白质一系列氧化损伤抑制黑色素合成<sup>[8]</sup>。

但氢醌具有一定的细胞毒性。氢醌在酪氨酸酶作用下被氧化成有毒性的半醌基物质,使黑色素细胞膜脂质发生氧化,导致细胞膜结构破坏,引起细胞死亡,凋亡情况与氢醌成剂量关系。不同浓度的氢醌脱色机制可能不同,低浓度时以抑制酪氨酸酶活性为主,高浓度时主要是细胞毒作用。氢醌细胞毒作用并不仅限于黑色素细胞,对于非黑色素细胞内代谢也具有抑制作用,只是所需剂量较高。因此,氢醌被认为是潜在的具有相当高特异毒性的黑色素细胞毒性试剂。而长期使用低浓度氢醌也会引起细胞毒性。局部过量敷用氢醌可引起皮肤过敏和皮炎。有研究报道,在氢醌敷用区,出现外生型褐黄症、黑色素沉着过度症,很难治愈。

因此在使用氢醌的同时,要时刻注意它的不良反应,氢醌作为化妆品常用添加剂,有必要对其安全使用剂量进行进一步研究。

2.1.2 熊果苷 熊果苷,一种天然来源的醌- $\beta$ -D-葡萄糖苷,是对苯二酚的天然存在成分。国内外常用于美白化妆品中的美白有效成分,具有一定的美白效果。人培养黑色素细胞试验表明,熊果苷对酪氨酸酶活性有竞争性抑制作用,但不减少体外培养的黑素细胞中酪氨酸酶的蛋白含量及其 mRNA 水平。熊果苷不仅抑制酪氨酸酶活性,且还能通过作用于黑色素体内银蛋白和 DHICA 聚合酶活性而抑制黑色素体生长。有研究表明,以 L-DOPA 为底物时,在无细胞毒性的浓度范围内,熊果苷对体外培养的正常人表皮黑素细胞多巴氧化酶活性呈浓度依赖性抑制作用。Chakraborty 等研究发现熊果苷对黑素细胞酪氨酸酶家族的三种酶:酪氨酸酶,酪氨酸酶相关蛋白-1 和酪氨酸酶相关蛋白-2 的含量及分子大小均无影响,认为熊果苷是在转录后阶段抑制酪氨酸酶的活性。但是,毒性研究显示,熊果苷明显减少培养细胞数量,

破坏黑素细胞的增殖功能,抑制细胞的生长,并呈现剂量-效应关系。所以熊果苷的细胞毒性不容忽视,但目前尚缺乏有关该物质毒性作用及其毒理的研究报道,有待于今后进一步研究。

脱氧熊果苷,是由熊果苷消去一个氢氧根而形成。在所筛选出的酪氨酸酶抑制剂中,脱氧熊果苷被认为是一种脱色效果较佳的酪氨酸酶抑制剂之一<sup>[9]</sup>。几内亚猪模型实验表明,脱氧熊果苷比氢醌更具有持续的脱色作用。脱氧熊果苷的脱色机制可通过它的化学结构解释:去氧糖可明显提高脱氧熊果苷的皮肤渗透能力及与酪氨酸酶结合能力。几内亚猪皮肤试验显示,敷用氢醌后,再敷用脱氧熊果苷,皮肤刺激作用完全消失。在人双盲对照控制法试验中,对患者局部敷用 3% 的脱氧熊果苷 12 周,发现具有明显的脱色作用,表明脱氧熊果苷作为皮肤脱色剂有较好的应用前景。

2.1.3 日本酒曲酸 日本酒曲酸,化学名 5-羟基-2-羟甲基-4-吡喃酮,广泛用作化妆品的增白剂。曲酸是来自真菌的酪氨酸酶抑制剂,抑制酪氨酸酶儿茶酚活性,是一种关键酶,限速酶。曲酸属于竞争和非竞争混合型抑制剂,它的  $IC_{50}$  为  $0.014 \text{ mmol} \cdot \text{L}^{-1}$ <sup>[10]</sup>。曲酸可通过与酪氨酸酶上作为辅酶的铜嵌合而抑制酪氨酸酶。体外培养黑色素细胞试验研究表明,曲酸处理组的黑色素细胞黑色素形状不出现典型的树枝状,并且黑色素含量降低。Moon 等发现在人转染的 HaCaT 和 SCC-13 细胞内曲酸可诱导 NK-kappaB 活性。这些结果表明曲酸是人角质形成细胞 NK-kappaB 活性的潜在抑制剂。据推测 NK-kappaB 活性的抑制与曲酸诱导抗黑色素原作用有关。

曲酸对光特别敏感,易引起刺激性过敏性皮炎。然而,它可用于对氢醌敏感的患者。在亚洲,日本酒曲酸广泛用作化妆品的增白剂。研究证明,曲酸对人体确实很有益,它可以增加嗜菌体粒细胞噬菌作用,提高淋巴细胞增殖能力。所以,日本饮食中一般都添加了曲酸。

### 2.2 黄酮类

2.2.1 羟基芪衍生物 羟基芪衍生物是最有效的脱色剂之一,它对酪氨酸酶有较高吸附性<sup>[11]</sup>,包括白藜芦醇和其他异构体,例如:氧化芪三酚、买麻藤醇和含甲氧基或者糖苷的衍生物。氧化芪三酚和买麻藤醇的酪氨酸酶抑制效果比白藜芦醇好<sup>[12]</sup>。羟基芪衍生物可引起可逆的酪氨酸酶抑制。Lin 等实验表明,白藜芦醇不仅仅作为一种酪氨酸酶抑制剂,而且在 B16 鼠黑色素瘤细胞内也可降低 Mitf 和酪氨酸酶启动子活化,因此羟基芪衍生物是一种比较有发展前景的有效脱色剂。然而,这些数据与 Kim 等报道的不一致, Kim 等报道白藜芦醇仅仅抑制酪氨酸酶活性而不降低酪氨酸酶的总量。

最近对东方草药中的 285 种不同植物提取物研究表明,一种来自桑椹树的提取物,含有 2-氧化芪三酚,抑制酪氨酸酶效果最好。该提取物明显抑制酪氨酸酶活性且无不良反应<sup>[13]</sup>。

2.2.2 羟基黄烷醇共轭没食子酸 羟基黄烷醇共轭没食子酸是绿茶中的活性成分。最丰富的有四种:ECG(-)-表儿

茶酸-3-O-没食子酸酯], GCG[(-)-没食子儿茶素-3-O-没食子酸酯], EGC[表没食子儿茶素], ECGC[表没食子儿茶素-3-O-没食子酸酯]。这些共轭化合物比没食子酸和儿茶酚更具有酪氨酸酶抑制作用。GCG是植物儿茶酚氧化酶最有效抑制剂,但它对哺乳动物酪氨酸酶抑制作用还不太清楚。最近报道,EGCG不仅是一种脱色剂也是一种抗人黑色素细胞增殖和促凋亡剂<sup>[14]</sup>。

与儿茶酚和没食子酸相关的其他天然脱色剂也正在研究之中。原花青素是在茶叶和水果,如苹果、葡萄里发现的儿茶酚的聚合物,具有很好的抗氧化性。最近有人提出它们可抑制B16鼠黑色素瘤细胞的黑色素合成<sup>[15]</sup>,也可降低一些S分裂期黑色素瘤细胞的发育能力<sup>[16]</sup>。几内亚猪实验表明,口服野生山葡萄籽提取物可明显减轻UV诱导的色素沉着。其脱色机制是,通过抑制酪氨酸酶活性和黑色素细胞增殖介导的氧化应激能力抑制黑色素合成<sup>[17]</sup>。

**2.2.3 黄酮醇** 黄酮醇是蘑菇酪氨酸酶的竞争性抑制剂。黄酮醇环上第三个碳原子上连的羟基和第四个碳原子位置上连的酮基团决定了黄酮醇脱色作用的强弱。通过芹菜素可证明黄酮第三个碳原子上的羟基的重要性。芹菜素是一种抗炎剂,化学名4',5,7-三羟基黄酮,在第三个碳原子上不连羟基,脱色作用相对较弱。黄豆黄素,大豆苷元,金雀异黄酮与芹菜素相似,在第三个碳原子上不连羟基,它们也是弱酪氨酸酶抑制剂。然而,6,7,4'-三羟基异黄酮,是第三个碳原子上不含羟基的酪氨酸酶有效抑制剂<sup>[18]</sup>,它对蘑菇酪氨酸酶抑制效果是日本酒曲酸的六倍多。6,7,4'-三羟基异黄酮通过异黄酮碳骨架上第六、第七碳原子上的羟基与酶活性位点的铜离子相互作用而抑制酪氨酸酶活性的。

**2.2.4 甘草黄酮** 甘草黄酮是植物甘草根的提取物,广泛用于化妆品工业中,是一种高效自然美白剂。许多研究表明,甘草黄酮的退黑色素效果比氢醌还要高,甘草精对酪氨酸酶活性的抑制比甘草提取物的抑制效果好。可以从甘草中鉴定出五种类黄酮:甘草苷、异甘草素、葡萄糖芹糖苷、异甘草素、甘草素、甘草查耳酮A,这些作为新的酪氨酸酶抑制剂用于皮肤脱色。但甘草素没有单酚酶抑制活性,只是作为单酚酶活性的一种辅因子起作用。异甘草素、葡萄糖芹糖苷、异甘草素、甘草查耳酮A作为酶底物抑制单酚酶活性没有L-酪氨酸作为酶底物抑制效果强。甘草素和异甘草素提取物抑制单酚酶二元酚酶活性,对酪氨酸酶活性的作用呈剂量依赖性。最近研究表明,甘草提取物具有抑制酪氨酸酶活性和黑色素合成能力,但并不影响酪氨酸酶和黑色素DNA的合成。另一研究表明,0.4%的甘草提取物,0.05%倍他米松和0.05%视黄酸混合使用,70%的患者患处表现明显的脱色效果。Tabibian进行的几内亚猪实验表明,局部敷用0.5%甘草黄酮可抑制UVB诱导的色斑和色素沉着。

### 3 展望

还有许多其他黑色素抑制剂,如白介素-1和白介素-6、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 、烟酰胺(VB<sub>3</sub>)、磷脂酶D2、天然大豆、壬二酸、维甲酸、乙醇酸、维生素C、鞣花酸、黄烷酮、羟基香豆素

类、芦荟苦素、异戊烯基黄酮类、二苯基庚酮类等,这些物质都能作为脱色剂或增白剂,抑制黑色素合成。许多脱色剂可供临床选择使用,但是必须严格进行临床试验,评定它们的安全性和功效。Curto等提出理想的脱色素药物应具备的标准,即在抑制酪氨酸酶活性和黑色素生成的浓度下,对细胞活力和增殖力影响很小。将来有可能开发较多脱色或美白效果较好并对皮肤损害较少的产品,如日本酒曲酸、大豆、欧亚甘草提取物等。有必要采取不同的方法测定化妆品混合物中的每一种化学成分在黑色素沉着途径的作用,为各种脱色剂或增白剂制定安全的使用标准。

### REFERENCES

- [1] PARVEZ S, KANG M K, CHUNG H S, *et al.* Survey and Mechanism of Skin Depigmenting and Lightening Agents[ J]. *Phytother Res*, 2006, 20(11): 921-934.
- [2] SOLANO F, BRIGANTI S, PICARDO M, *et al.* Hypopigmenting agents: an updated review on biological, chemical and clinical aspects[ J]. *Pigment Cell Res*, 2006, 19(6): 550-571.
- [3] KIM D S, PARK S H, KWON S B, *et al.* Effects of Lysophosphatidic acid on melanogenesis[ J]. *Chem Phys Lipids*, 2004, 127(2): 199-206.
- [4] KIM D S, PARK S H, KWON S B, *et al.* Sphingosylphosphorylcholine-induced ERK activation inhibits melanin synthesis in human melanocytes. *Pigment[ J]. Cell Res*, 2006, 19(2): 146-153.
- [5] ANDO H, FUNASAKA Y, OKA M, *et al.* Possible involvement of proteolytic degradation of tyrosinase in the regulatory effect of fatty acids in melanogenesis[ J]. *J Lipids Res*, 1999, 40(7): 1312-1316.
- [6] ANDO H, WEN Z M, KIM H Y, *et al.* Intracellular composition of fatty acid affects the processing and function of tyrosinase through the ubiquitin-proteasome pathway[ J]. *Biochem J*, 2006, 394(1): 43-50.
- [7] SANG S, HOU Z, LAMBERT J D, *et al.* Redox properties of tea polyphenols and related biological activities[ J]. *Antioxid Redox Signal*, 2005, 7(11-12): 1704-1714.
- [8] BRIGANTI S, CAMERA E, PICARDO M. Chemical and Instrumental approaches to treat hyperpigmentation[ J]. *Pigment Cell Res*, 2003, 16(2): 101-110.
- [9] BOISSY R E, VISSCHER M, DELONG M A. DeoxyArbutin: a novel reversible tyrosinase inhibitor with effective in vivo skin lightening potency[ J]. *Exp Dermatol*, 2005, 14(8): 601-608.
- [10] HA T J, YANG M S, JANG D S, *et al.* Inhibitory activities of flavanone derivatives isolated from *Sophora flavescens* for melanogenesis[ J]. *Bull Korean Chem Soc*, 2001, 22(1): 97-99.
- [11] KIM YM, YUN J, LEE CK, *et al.* Oxyresveratrol and hydroxystilbene compounds[ J]. *Biol Chem*, 2002, 277(18): 16340-16344.
- [12] OHGUCHI K, TANAKA T, ILYYA I, *et al.* Gnetol as a potent tyrosinase inhibitor from genus *Gnetum*[ J]. *Biosci Biotechnol Biochem*, 2003, 67(3): 663-665.
- [13] LEE K T, LEE K S, JEONG J H, *et al.* Inhibitory effects of *Ramulus mori* extracts on melanogenesis[ J]. *J Cosmet Sci*, 2003, 54(2): 133-142.
- [14] NIHAL M, AHMAD N, MUKHTAR H, *et al.* Antiproliferative and propapoptotic effects of (-)-epigallocatechin-3-gallate on human melanoma: possible implications for the chemoprevention of melanoma[ J]. *Int J Cancer*, 2005, 114(4): 513-521.
- [15] SHOJI T, MASUMOTO S, MORIICHI N, *et al.* Procyanidin trimers to pentamers fractionated from apple inhibit melanogenesis in B16

mouse melanoma cells[ J]. J Agric Food Chem 2005, 53( 15) , 6105-6111.

[ 16 ] LOZANO C, TORRES J L, JULIA L, *et al.* Effect of new antioxidant cysteinyl-flavanol conjugated on skin cancer cells[ J]. FEBS Lett, 2005, 579( 20) : 219-225.

[ 17 ] YAMAKOSHI J, OTSUKA F, SANO A, *et al.* Lightening effect on ultravioletinduced pigmentation of guinea pig skin by oral

administration of a proanthocyanidin-rich extract from grape seeds [ J]. Pigment Cell Res, 2003, 16( 6) : 629-638.

[ 18 ] CHANG T S, DING H Y, LIN H C, *et al.* Identifying 6, 7, 4'-trihydroxyisoflavone as a potent tyrosinase inhibitor[ J]. Biosci Biotechnol Biochem, 2005, 69( 10) : 1999-2001.

收稿日期 : 2007-07-09